

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

UNTERSUCHUNGEN ZUR EXTERNEN BEHANDLUNG
DER ACNE VULGARIS MIT
TETRACYCLIN UND ÖSTROGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

MARTIN HÜBSCHER
aus Beelen

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. H. C. Friederich

UNTERSUCHUNGEN ZUR EXTERNEN BEHANDLUNG
DER ACNE VULGARIS MIT
TETRACYCLIN UND ÖSTROGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

MARTIN HÜBSCHER

aus Beelen

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 5. November 1974
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan : Prof. Dr. H. Oepen
Referent : Prof. Dr. H. C. Friederich
Correferent : Prof. Dr. Bernhardt

INHALTSVERZEICHNIS

=====

Seite

EINLEITUNG	1
I. ERLÄUTERUNGEN ZUR PROBLEMATIK	2
a) Klinik und Pathophysiologie der Acne	
vulgaris	2
α) Bedeutung der freien Fettsäuren	3
β) Bedeutung der Hautoberflächenlipidmengen.	7
b) Differentialdiagnosen	10
c) Therapie	11
II. MATERIAL UND METHODE	17
a) Versuchsaufbau	17
b) Untersuchte Kollektive	18
c) Verwendete Externa	19
d) Verwendete Methoden	20
α) Bestimmung der Hautoberflächenlipidmenge..	20
β) Dünnschichtchromatographische Analyse	
der Hautoberflächenlipide	24
1. Vorbereitung des Kieselgels	24
2. Herstellung der Dünnschichtplatten ...	25
3. Dünnschichtchromatographische Auf-	
trennung	27
4. Entwicklung der aufgetrennten Lipide..	28
5. Densitometrische Auswertung	31
e) Statistische Auswertung	33
III. ERGEBNISSE	34
IV. DISKUSSION	43
ZUSAMMENFASSUNG	46
LITERATURVERZEICHNIS	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552302_0040

E I N L E I T U N G

=====

In der Therapie der Acne vulgaris hat die innerliche Therapie mit Tetracyclinen und mit Östrogenen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die vorliegenden Untersuchungen sollen zeigen, ob durch eine externe Behandlung mit diesen Substanzen ähnliche Wirkungen zu erzielen sind wie durch eine innerliche Therapie. Außerdem soll untersucht werden, ob durch den Zusatz von 40% Dimethylsulfoxid (DMSO) die Wirkung dieser Substanzen in Externa verbessert werden kann.

I. ERLÄUTERUNGEN ZUR PROBLEMATIK:
=====

a) KLINIK UND PATHOPHYSIOLOGIE DER ACNE VULGARIS
=====

Die Acne vulgaris spielt in der dermatologischen Sprechstunde eine große praktische Rolle. Vor allem junge Menschen während und nach der Pubertät sind in größerem Maße davon betroffen. Obwohl sie für den Patienten keine vitale Bedrohung darstellt, muß eine möglichst wirksame Therapie doch als außerordentlich notwendig betrachtet werden, da die psychischen Folgen, die sich bei dem negativen äußeren Erscheinungsbild einer Acne vulgaris ergeben, erheblich sein können.

Voraussetzung für die Manifestation einer Acne ist eine familiäre Disposition. Betroffen sind fast ausschließlich die talgdrüsenreichen Regionen wie Rücken, Brust, Schulterpartien, und im Gesicht besonders die Stirn und das Kinn.

Als Primäreffloreszenz der Acne vulgaris ist der Comedo anzusehen. Er entsteht durch eine übermäßige Hyperkeratosebildung im Bereich des Talgdrüsenausführungsganges, so daß es zu einem Verschuß desselben kommt und sich ein zystenähnliches Gebilde entwickelt. Vielfach färben sich die Hornschichtpfropfen, die mit Lipiden inhihiert sind, schwarz. Aus diesen Comedonen bilden sich dann nicht selten entzündlich veränderte Knoten oder auch Pusteln, und schließlich kann es unter Umständen

auch zu Formen wie der Acne conglobata bzw. der Acne indurata kommen.

α) Bedeutung der freien Fettsäuren :

Bei der Diskussion der Pathogenese und der Therapie der Acne vulgaris wird heute vor allem den freien Fettsäuren eine wesentliche Bedeutung beigemessen.

Für die Entstehung des Comedos ist die entscheidende Ursache die Ausbildung der Hyperkeratose im Bereich der Talgdrüsenausführungsgänge. In jüngerer Zeit ist es gelungen, die Ursachen einer derartigen Hyperkeratosebildung weitgehend aufzuklären. Dabei konnte vor allem von KLIGMAN und KATZ gezeigt werden, daß der Talg ganz allgemeine comedogene Wirkung aufweist, daß aber speziell den freien Fettsäuren und dabei wiederum besonders den mittelkettigen freien Fettsäuren ($C_{12}-C_{14}$) eine ausgesprochen comedogene Wirkung zukommt (55). Diese Untersuchungen wurden größtenteils am Modell des Rattenohrgehörganges vorgenommen. Interessanterweise können auch andere Substanzen, beispielsweise der kolloidale Schwefel, der bis vor kurzem in der externen Acnetherapie sehr häufig eingesetzt wurde, eine ausgesprochen comedogene Wirkung haben.

Ein zweiter pathophysiologischer Mechanismus besteht darin, daß es zu einer Entzündung im perifollikulären Bereich kommt. Als Ursache dieser Entzündung werden vor allem freie Fettsäuren ange-

sehen, seitdem STRAUSS und KLIGMAN ihre grundsätzlichen Untersuchungen zu dieser Fragestellung vorgenommen haben (84). KELLUM und Mitarbeitern ist es später gelungen, diesen Befund dahingehend zu differenzieren, daß besonders kurzkettigen freien Fettsäuren eine ausgesprochen entzündungserregende Wirkung in der Umgebung der Talgdrüsenausführungsgänge zukommt (47). Es handelt sich also bei diesen beiden pathophysiologischen Mechanismen grundsätzlich um verschiedene Dinge. Auf der anderen Seite sind sie jedoch in gewissem Maße dadurch gekoppelt, daß den freien Fettsäuren sowohl eine comedogene als auch eine entzündungserregende Wirkung im perifollikulären Bereich zuzuschreiben ist.

Die Hautoberflächenlipide als solche stellen ein Gemisch aus Talgdrüseninhalt und Lipiden epidermalen Ursprungs dar. Der Anteil der Talgdrüsenlipide variiert von Körperstelle zu Körperstelle; in den talgdrüsenreichen Regionen, zum Beispiel an der Stirn und am Rücken, überwiegen sie jedoch bei weitem. Im reinen Talgdrüseninhalt konnte KELLUM (46) bei dünn-schichtchromatographischen Untersuchungen keine freien Fettsäuren nachweisen. PETER et al. (70) haben jedoch bei gleichartigen Untersuchungen von reinem Talgdrüseninhalt freie Fettsäuren, allerdings in außerordentlich geringen Mengen, darstellen können. Im Unterschied dazu wurden in den Hautoberflächenlipiden von allen Untersuchern immer wieder reichlich freie Fettsäuren nachgewiesen. Sie haben dabei etwa einen Anteil von 10 bis 30 %

(26, 28). Es wird angegeben, daß in den Lipiden epidermalen Ursprungs größere Mengen freier Fettsäuren vorhanden seien (16). An der Gesamtmenge der Hautoberflächenlipide haben die Lipide epidermalen Ursprungs jedoch nur einen geringen Anteil. Daher kann nur von der Annahme ausgegangen werden, daß die meisten freien Fettsäuren durch eine Aufspaltung von Triglyceriden oder anderen Verbindungen im Bereich der Talgdrüsenausführungsgänge bzw. der Hautoberfläche entstehen. Da die Summe der Anteile der freien Fettsäuren und der Triglyceride an den Hautoberflächenlipiden weitgehend konstant ist, und da sich diese beiden Komponenten indirekt proportional zueinander zu verhalten pflegen (26, 28), ist vor allem eine Aufspaltung der Triglyceride anzunehmen.

Im Bereich der Talgdrüsenausführungsgänge und auch der Hautoberfläche sind Esterasen verschiedenster Genese nachweisbar (5, 14, 67).

Es handelt sich dabei wohl um Esterasen nicht mikrobiellen Ursprungs, als auch um Lipasen, die von *Candida albicans* freigesetzt werden. Von wesentlichster Bedeutung scheinen jedoch die Lipasen zu sein, die vom *Corynebacterium acnes* und koagular sehr negativen Staphylokokken freigesetzt werden, die auf der Haut saprophytär vorkommen (18, 19, 48). Es ist selbstverständlich, daß jede Beeinflussung der Lebensbedingungen dieser Bakterien oder jede Beeinflussung dieser Lipasen zu einer Veränderung der Aufspaltung der Tri-

glyceride und damit auch zu einer Variation des Anteils der freien Fettsäuren führt. So kann bereits eine geringgradige Verschiebung des pH Lipasen aus ihrem Optimum entfernen (89). Auch die Abhängigkeit des Verhältnisses freie Fettsäuren / Triglyceride vom Lebensalter, auf die COTTERILL et al. (11) und andere hingewiesen haben, dürfte so erklärbar sein. Darüberhinaus besteht jedoch auch eine wichtige Substratabhängigkeit der bakteriellen Lipolyse dahingehend, daß bestimmte Fettsäuren leichter abgespalten werden als andere (48). Außerdem unterscheidet sich auch die lipolytische Aktivität der verschiedenen Bakterienstämme (97).

Zunächst könnte sich die Vermutung aufdrängen, daß dementsprechend bei Acnepatienten die Menge der freien Fettsäuren überhaupt gesteigert ist. Diese Annahme konnte indessen durch zahlreiche Untersucher widerlegt werden. Unter anderem wurden derartige Untersuchungen von VEKOVA und Mitarbeitern (94), TRONNIER und BRUNN (91) sowie GLOOR und Mitarbeitern (22) vorgenommen. Zumindest bei sehr ausgeprägten Acnefällen konnte dabei sogar eher eine Verminderung der freien Fettsäuren gefunden werden (22, 75, 91, 94). Dieser Befund ist sehr schwer zu deuten. GLOOR und KIONKE haben bei gaschromatographischen Analysen der Wachsesterfraktion der Hautoberflächenlipide zeigen können, daß bei Acnekranken die Wachsesterkettenlängen signifikant vermindert sind (25). Sie haben aufgrund dieser Befunde und anderer Literaturangaben (3, 4, 39, 68) vermutet, daß

allgemein die Kettenlängen der Fettsäuren bei Acnekranken vermindert sein könnten. TRONNIER und BRUNN haben bei kurz darauf publizierten entsprechenden Untersuchungen gefunden, daß tatsächlich die freien Fettsäuren bei Acnepatienten eine geringere Kettenlänge aufweisen als bei gesunden Vergleichspersonen (91). Allerdings konnte dieser Befund von KELLUM und STRANGFELD (49) sowie LANTZ et al. (58) bei darauffolgenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Nach neuesten Ergebnissen von GLOOR et al. (32) scheinen jedoch die kurzkettigen freien Fettsäuren bei Acnekranken nicht vermehrt zu sein. Neuere Untersuchungen von HÄGELE, SCHÄFER und STÜTTGEN (40) haben deutlich gemacht, daß evtl. Stoffwechselprodukten bzw. Bestandteilen des *Corynebacterium acnes* eine Bedeutung zukommt. Die Frage, warum die freien Fettsäuren beim Acnekranken zu einem comedogenen und entzündungserregenden Effekt führen, nicht aber beim Gesunden, ist somit ungeklärt.

B) Bedeutung der Hautoberflächenlipidmengen

Zusätzlich ist als auslösende pathophysiologische Ursache auch an eine Vermehrung der Talgdrüsensekretion zu denken. Darauf weisen vor allem Untersuchungen hin, die gezeigt haben, daß die Hautoberflächenlipidmengen bei Acnepatienten im Vergleich zu einem gesunden, gleichaltrigen und gleichgeschlechtlichen Kollektiv signifikant erhöht sind (7, 8, 23, 72). Außerdem weist darauf auch die Abhängigkeit des Krankheitsbildes vom Lebensalter hin.

Kinder haben meist eine niedrige Talgsekretion, in der Pubertät kommt es dann zu einem sehr starken Anstieg und im Alter finden sich dann wieder geringe Lipidmengen. KIRK, sowie IVERSEN und Mitarbeiter haben zeigen können, daß zwischen dem 20. und dem 70. Lebensjahr keine wesentlichen Schwankungen der Hautoberflächenlipidmengen nachweisbar sind (44, 52). GLOOR et al. konnten jedoch nachweisen, daß es auch innerhalb dieser Altersgruppen deutliche Differenzen gibt (33). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch SCHÄFER und KUHN-BUSSIUS bei entsprechenden Untersuchungen (78). COTTERILL et al. konnten deutlich machen, daß bei jungen Mädchen die Talgsekretion höher ist, wenn es bereits zur Menarche gekommen ist (11). Auch existieren in der Literatur noch Hinweise darauf, daß die Frau eine wesentlich geringere Talgsekretion hat als der Mann (60). Diese Tatsachen weisen auf eine Abhängigkeit vom Hormonhaushalt des Körpers hin. Hierbei kommt dem Progesteron und vor allem den Androgenen eine talgdrüsensekretionssteigernde, den Östrogenen jedoch eine talgdrüsensekretionshemmende Wirkung zu (84).

Auch eine gewisse erbliche Abhängigkeit der Hautoberflächenlipidmenge wird beobachtet. So sind zum Beispiel in den einzelnen Rassen hierin Unterschiede festzustellen. Vor allem bei der schwarzen Rasse sollen verhältnismäßig große Hautoberflächenlipidmengen nachweisbar sein. Außerdem ist es seit langem bekannt, daß sowohl die Seborrhoe, d.h. die übermäßige Talgsekretion, als auch die Sebestase, d.h. die verminderte Talgsekretion, ver-

erbare Eigenschaften sind. ECKSTEIN hat geäußert, daß auch der Konstitutionstypus einen Einfluß auf die Lipidmenge habe (15). Jedoch haben GLOOR et al. bei entsprechenden Untersuchungen keine derartige Abhängigkeit nachweisen können (33).

Auch Umwelteinflüsse haben eine wesentliche Bedeutung für die Talgsekretion. Eine wichtige Rolle scheint dabei die Temperatur zu spielen. So ist im Winter die Talgsekretion geringer als im Sommer. MIESCHER und SCHÖNBERG haben darauf hingewiesen, daß auch Luftdruckdifferenzen die Talgsekretion beeinflussen können (64). Diese Untersuchungen haben zu der Auffassung geführt, die Konsistenz der Hautoberflächenlipide beeinflusse nachhaltig die Sekretion der Talgdrüsen.

Als weiterer Faktor wird in der Literatur aufgrund von Tierversuchen und auch von klinischen Versuchen darauf hingewiesen, daß die Hautoberflächenlipide auch durch die Art der Ernährung modifiziert werden können. Allerdings haben katamnestiche Untersuchungen von GLOOR, OSCHMANN und FRIEDERICH gezeigt, daß die Speisegewohnheiten der Patienten keinen sehr gravierenden Einfluß auf die Hautoberflächenlipidmenge haben (33).

Auch durch das Zentralnervensystem kann eine Beeinflussung der Hautoberflächenlipidmengen zustande kommen. So ist klinisch allgemein bekannt, daß zum Beispiel Parkinsonismus und Epilepsie zu einer

überschießenden Talgsekretion führen können. Auch ein Einfluß von Pharmaka wie Luminal auf die Talgsekretion ist anzunehmen (87, 88).

b) DIFFERENTIALDIAGNOSEN

Von der Acne vulgaris zu trennen sind acneähnliche Krankheitsbilder anderer Art (20, 79). Man kann diese klinisch vor allem dadurch von der klassischen Acne vulgaris abgrenzen, daß die Lokalisation, das betroffene Lebensalter und die klinische Morphe von der Norm abweichen. Eines der bekanntesten Beispiele dafür ist die Ölacne, die ja vor allem bei Kraftfahrzeugmechanikern im Bereich der Oberschenkel auftritt. Sie ist darauf zurückzuführen, daß diese Mechaniker ihre ölverschmier-ten Hände oft an der Hose abzureiben pflegen (43, 81, 82, 95).

Ähnliches gilt auch für die Chloracne. Davon sind vor allem Arbeiter der chemischen Industrie betroffen. Als auslösende Stoffe gelten dabei Nebenprodukte, die bei der Hydrolyse von Tetrachlorbenzol zu Trichlorphenol entstehen (51). Diagnostisch richtungsweisend ist neben der Arbeitsanamnese und dem charakteristischen Phenolgeruch, der von der Haut noch Wochen nach der Beendigung der Exposition ausgeht, die auffällige Häufung von Comedonen und Hyperkeratosen. Derartige Erkrankungen

müssen dann auch als Berufskrankheiten im Sinne des Gesetzes anerkannt werden (6).

Ebenso muß eine Jodacne differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Sie kann durch die Anwendung von jodhaltigen Kontrastmitteln oder jodhaltigem Salz hervorgerufen werden (50).

Auch eine Bromacne kann ihre Ursache in der Einnahme von Arzneimitteln haben, da Brom in zahlreichen Sedativa und Schlafmitteln enthalten ist.

Als weitere Form der symptomatischen Acne ist in den letzten Jahren die Steroidacne stärker hervorgetreten, die übrigens auch bei einer endogenen Mehrproduktion von Glucocorticoiden zustande kommen kann (71). Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Steroidacne in noch größerem Maße die Folge einer lokalen Anwendung von glucocorticoidhaltigen Externa ist. In einem solchen Fall läßt sich die Diagnose meist leicht aus der Lokalisation heraus stellen. Ähnliche Veränderungen können jedoch auch durch Antiepileptica, wie beispielsweise das Zentropil hervorgerufen werden.

c) THERAPIE

Die Therapie der Acne vulgaris wird vielfach vernachlässigt, da sie ein so häufiges Krankheitsbild ist und keine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt.

Auf der anderen Seite erscheint diese Haltung nicht gerechtfertigt, da die psychischen Folgen dieses Krankheitsbildes für die meist jugendlichen Patienten erheblich sind, und eine schlecht behandelte Acne vulgaris fast unvermeidlich zu Narbenbildungen führt, die später nur außerordentlich schwer zu korrigieren sind. Diese Gesichtspunkte lassen es auch als gerechtfertigt erscheinen, differente Medikationen zur Anwendung zu bringen.

Bisher stand vor allem die Externa-Therapie ganz im Vordergrund. Vor allem SCHNEIDER und seine Schule haben immer wieder darauf hingewiesen, daß der Reinigung der Haut mit waschaktiven Substanzen eine große Bedeutung zukäme (83). Dabei wird heute vor allem darauf Wert gelegt, synthetische Tenside zu verwenden, da diese nicht zu einer Quellung der Haut und damit zu einer noch weiteren Abdrückung der Talgdrüsenausführungsgänge führen (96). Außerdem ist jedoch nach Untersuchungen von GLOOR und Mitarbeitern sehr darauf zu achten, daß die entsprechenden Präparate auch tatsächlich eine entfettende Wirkung aufweisen (27, 30, 34, 35, 36). Präparate mit Tensiden, bei denen die Relation zwischen reinigender und entfettender Wirkung sehr stark zu Ungunsten der entfettenden Wirkung verschoben ist, sowie Präparate, die reichlich Rückfetter enthalten, scheinen für eine Behandlung der Acne vulgaris nicht besonders geeignet zu sein. Eine ähnliche Funktion wie den waschaktiven Substanzen kommt selbstverständlich den Reinigungsemulsionen zu, die ebenfalls bei der

Acne vulgaris nicht selten angewendet werden. Einen ähnlichen Wirkungsmechanismus kann man auch bei den sogenannten Umschlagsemlulsionen, die vor allem SCHNEIDER angegeben hat (83), vermuten. Dabei wird eine Wasser-in-Öl-Emulsion (W/Ö) mit einem Überschuß an Emulgatoren auf die Haut aufgebracht, Nachdem diese entsprechend lange eingewirkt hat, wird zusätzlich Wasser aufgebracht, so daß es zu einem Umschlag W/Ö-Emulsion in eine Ö/W-Emulsion und zu einer Abstoßung der Lipide kommt. Es ist dann möglich, durch Abtupfen der Haut mit einem Frottierhandtuch die Lipide, die vorher von der Haut emulgiert worden sind, zu entfernen.

Ein weiteres wesentliches Wirkungsprinzip jeder Acnetherapie ist die schälende Behandlung. Dabei wurde zum Beispiel früher der kolloidale Schwefel in großem Maße herangezogen. Seine Anwendung erscheint jedoch heute als kontraindiziert, nachdem gezeigt werden konnte, daß der Schwefel auf lange Sicht eine comedogene Wirkung hat. Weitere Substanzen mit ausgesprochen keratolytischer Wirkung sind Salicylsäure und Resorcin, aber auch das β -Naphthol, das in den Lassar'schen Schälpasten enthalten ist. Zu erwähnen ist weiter die Vitamin A-Säure, die in jüngster Zeit viel zur externen Therapie eingesetzt wird.

Als weitere Acnetherapeutika sind die desinfizierenden Substanzen zu nennen. So kam in den alten Acnerezepturen immer wieder Hydrargyrum sulfuricum rubrum zur Anwendung. Eine weitere Substanz mit

desinfizierender Wirkung ist Sulfur praecipitatum, das in 10%iger Konzentration zahlreichen lokalen Therapeutika bei Acne vulgaris zugesetzt ist, heute aber wegen der erwähnten comedogenen Wirkung nicht mehr verwendet werden soll. Man hat auch immer wieder desinfizierende Seifen verwendet. Untersuchungen über den Wirkungseffekt von Hexachlorophen auf das Corynebacterium acnes haben gezeigt, daß dieses tatsächlich in seinem Wachstum geschädigt wird (65). Allerdings konnte auf der anderen Seite gezeigt werden, daß weder durch desinfizierende Seifen, noch durch Neomycinlösungen irgendeine Wirkung auf die bakterielle Lipolyse zustande kommt (12). Man erreicht also bestenfalls damit eine Wirkung auf die Superinfektion.

Schließlich soll als weitere lokale Therapiemöglichkeit die mechanische Entfernung der Comedonenpfröpfe beschrieben werden. Man geht hierbei von der Vorstellung aus, daß jeder Comedo durch seine Entfernung daran gehindert wird, sich später zu einer entzündlichen Papel oder Pustel zu verändern. Dabei hat sich besonders die kosmetische Acnetoilette bewährt. Man zieht zunächst die Haut über einem Comedo auseinander und drückt ihn dann von unten heraus. Weniger günstig ist das Auspressen der Comedonen mit dem Comedonenquetscher, weil dabei häufig eine Perforation der Talgdrüse erfolgt, und damit die freien irritierenden Fettsäuren erst recht in das umliegende Gewebe eindringen können.

Bei der Lokalthherapie müßten auch noch die Anwendung

der Höhensonnenbestrahlung sowie Urlaubsaufenthalte unter freier Sonne hervorgehoben werden. Durch eine solche Bestrahlung kann ein ausgezeichneter klinischer Erfolg bei diesem Krankheitsbild erzielt werden. Dasselbe soll auch bei einer Röntgenoberflächenbestrahlung mit etwa 3×100 r der Fall sein.

Ganz im Vordergrund steht heute die innerliche Applikation von Tetracyclinen und anderen Antibiotica sowie auch von Ovulationshemmern. Vor allem über den Erfolg einer internen Behandlung mit Antibiotica liegt eine ausgedehnte Literatur vor. Zahlreiche Doppelblindversuche haben gezeigt, daß diesen Substanzen tatsächlich ein echter kurativer Effekt auf die Acne vulgaris zukommt (2, 10, 13, 17, 22, 62, 86 u.a.). Für die Ovulationshemmer konnte gezeigt werden, daß sie zum Teil, besonders wenn sie Antiandrogene enthalten, zu einer Verminderung der Hautoberflächenlipide führen, und viele Autoren gehen von der Annahme aus, daß das klinische Bild der Acne vulgaris durch diese Substanzen verbessert werden könnte (1, 73, 74, 92, 98, 99).

Die vorliegenden Untersuchungen sollen sich vor allem mit der Frage beschäftigen, ob die innerliche Therapie mit Antibiotica evtl. durch eine äußerliche Therapie ersetzt werden kann. Wir wollten deshalb die Wirkung einer tetracyclinhaltigen Creme auf die bakterielle Lipolyse überprüfen. Zum anderen sollte jedoch auch der Effekt einer Zugabe von DMSO (Dimethylsulfoxyd) diskutiert werden.

Schließlich haben wir auch versucht, die Östrogene extern zur Anwendung zu bringen. Eine externe Therapie mit Östrogenen entspricht ja in der Tat auch bereits der therapeutischen Praxis. Auch hier sollte untersucht werden, ob evtl. über die resorptionsfördernde Wirkung des DMSO eine Intensivierung der Wirkung der Östrogene bei Externa-Therapie erreichbar ist.

II. MATERIAL UND METHODE

a) VERSUCHSAUFBAU

Bei Kollektiv A und B wurde während einer ersten Behandlungsphase einmal täglich auf der Stirn dünn eine Tetracyclin- bzw. Östrogencreme aufgetragen. Während der darauf folgenden zweiten Behandlungsphase wurden die gleichen Cremes mit einem Zusatz von 40% DMSO in der gleichen Weise angewendet. Kollektiv C wurde während beider Phasen mit einer unspezifischen Creme in der gleichen Weise behandelt. Die Behandlungsphasen dauerten bei männlichen Versuchspersonen je 6 Wochen und bei weiblichen Versuchspersonen - mit Rücksicht auf Veränderungen der Hautoberflächenlipidmenge und -zusammensetzung während der weiblichen Zyklen (9, 63) - je zwei Zyklen. Vor Behandlungsbeginn, nach Ende der ersten und nach Ende der zweiten Behandlungsphase wurde nach halbstündiger Akklimatisation in der Klimakammer die Hautoberflächenlipidmenge auf einem markierten Areal an der Stirn bestimmt (casual level). An der gleichen Stelle wurde nach zwei Stunden eine weitere Lipidextraktion vorgenommen (replacement sum). Jeweils einen Tag vor der Untersuchung wurden die Hautoberflächenlipide und die Cremereste mit einer Syndetlösung (Dermowas^(R)*) gründlich von der Haut entfernt. Während der Versuchsdauer war es den Versuchspersonen lediglich gestattet,

* Hersteller : Dr. August Wolff KG, Chem.-pharm.
Fabrik, Bielefeld.

einmal täglich die Stirn mit einer Syndet-
lösung (Dermowas^(R)) zu waschen. Bei den mit
Tetracyclinsalben behandelten Personen (kollektiv
A) und den Vergleichspersonen (Kollektiv C)
wurden sämtliche Proben dünnschichtchromato-
graphisch analysiert.

b) UNTERSUCHTE KOLLEKTIVE

Kollektiv A

12 weibliche und 6 männliche Versuchspersonen
im Alter von 14 bis 29 Jahren.

Kollektiv B

5 weibliche und 8 männliche Versuchspersonen
im Alter von 14 bis 22 Jahren.

Kollektiv C

1 weibliche und 5 männliche Versuchspersonen
im Alter von 14 bis 21 Jahren.

Alle Versuchspersonen wiesen im Bereich der
Stirn deutliche Acneeffloreszenzen auf und
waren weder mit Antibiotica noch mit Östrogenen
oder Bituminosulfonaten vorbehandelt. Die Aus-
wahl der Versuchspersonen erfolgte so, daß die
jahreszeitliche Verteilung der Versuche bei
allen Kollektiven identisch war. Das Kollektiv
C wurde untersucht, um mögliche jahreszeitliche
Einflüsse erkennbar zu machen.

c) VERWENDETE EXTERNA

Kollektiv A:*

erste Behandlungsphase

Tetracyclinhydrochlorid		5,0
Cremegrundlage	ad	100,0
M. f. ung.		

zweite Behandlungsphase

Tetracyclinhydrochlorid		5,0
DMSO		40,0
Cremegrundlage	ad	100,0
M. f. ung.		

Kollektiv B:*

erste Behandlungsphase

Trissalz des Equilinsulfates		0,008
Natriumöstronsulfat		0,032
Cremegrundlage	ad	100,0
M. f. ung.		

zweite Behandlungsphase

Trissalz des Equilinsulfates		0,008
Natriumöstronsulfat		0,032
DMSO		40,0
Cremegrundlage	ad	100,0
M. f. ung.		

Kollektiv C :

erste und zweite Behandlungsphase

Glycerin		5,0
Ad. Lan.		10,0
Aqua dest.		40,0
Ung. Cordes	ad	100,0
M. f. ung.		

* Hersteller dieser Rezepturen : Dr. Dieckmann Arzneimittel GmbH, Bielefeld.

d) VERWENDETE METHODEN

α) Bestimmung der Hautoberflächenlipidmenge :

Nach einer von HONSIG (80) angegebenen Methode wurden die Hautoberflächenlipidmengen ermittelt. Die Extraktion der Lipide erfolgte mit Petroläther. Nach halbstündiger Akklimatisation in der Klimakammer (relative Luftfeuchtigkeit : 45 %, Temperatur : 25°C) wurde den auf dem Rücken liegenden Patienten ein Glaszylinder mit einem Innendurchmesser von 26 mm, einer Höhe von 40 mm und einer Wandstärke von 2 mm direkt auf die Stirn, etwas seitlich der Mittellinie, aufgesetzt (Abb. 1). Das vom Glaszylinder umschlossene Hautareal hatte eine Fläche von 5,3 cm². Diese Stelle wurde markiert, um sie zur zweiten Lipidextraktion nach zwei Stunden exakt wiederzufinden. Um eine Spaltbildung zwischen dem unteren Zylinderrand und der Haut, die zu einem Ausfließen des Fettlösungsmittels geführt hätte, zu vermeiden, wurde der Glaszylinder



Abb. 1 :

Lipidextraktion an der Stirn

manuell mit möglichst konstantem Druck aufgesetzt. Als Fettlösungsmittel wurden mit einer Glaspipette 10 ml Petroläther (Petroleumbenzin pro Analysis; Siedebereich $40^{\circ} - 60^{\circ} \text{ C}$, Fa. Merck, Darmstadt, Art. Nr. 1775) in den Zylinder eingefüllt und unter leichtem Schwenken genau zwei Minuten darin belassen. Anschließend wurde der Petroläther mit den darin gelösten Lipiden abpipettiert, filtriert und in vorbereitete nummerierte Glaswägeschälchen bekannten Gewichtes eingefüllt, die einem vor Staub und Feuchtigkeit schützendem Exsikkator entnommen wurden (Abb. 2). Das Gewicht der Wägeschälchen lag zwischen 8 und 11 g und mußte vor jedem Gebrauch neu bestimmt werden, um die durch ihre Reinigung bewirkte Gewichtsveränderung zu berücksichtigen. Anschließend wurden die Wägeschälchen in einen Exsikkator gestellt, in dem eine angeschlossene Wasserstrahlpumpe einen



Abb. 2 :

Um die Wägeschälchen vor Verunreinigungen und Feuchtigkeit zu schützen, wurden sie im Exsikkator aufbewahrt und nur mit fettfreien Pinzetten berührt.

Unterdruck erzeugte. Nach vollständigem Abdampfen des Petroläthers wurden die Wägeschälchen für eine Stunde im Trockenschrank auf 50°C erhitzt. Für etwa zwei bis vier Tage wurden die Schälchen dann in einem mit Kieselgel gefüllten Exsikkator deponiert, bis sie ein konstantes Gewicht erreichten. Ihr genaues Gewicht (Schälchen + Lipidextrakt) wurde dann in einer Mikrowaage (Mettler M5 SA, Anzeige bis 10^{-6}g) bestimmt (Abb. 3).

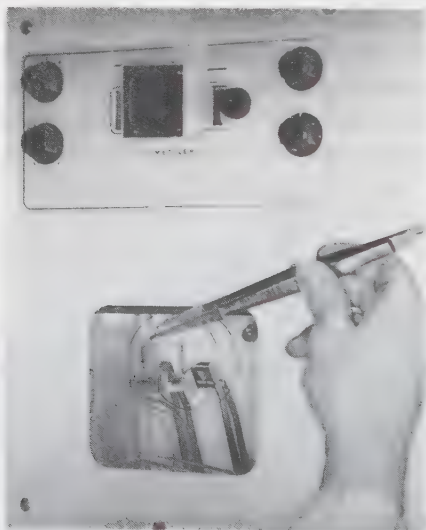


Abb. 3

Aufsetzen eines Wägeschälchens auf den Transportarm der geöffneten Mikrowaage.

Durch Subtraktion des Schälchenleergewichtes von dem eben ermittelten Wert wurde das Gewicht der Hautoberflächenlipidmenge bestimmt. Die Schälchen wurden jeweils nur mit sauberen, fettfreien Pinzetten berührt.

Um ein genaues Auswiegen bis auf 10^{-6} g zu erreichen, mußte das verwendete Material mit größter Sorgfalt vor Verunreinigungen, Feuchtigkeits- und Temperaturschwankungen geschützt werden. Schon geringe Luftfeuchtigkeitsdifferenzen zwischen Waage und Exsikkator machten ein genaues Auswiegen unmöglich.

Die Wägeschälchen, Glaszylinder, Glastrichter und Reagenzgläser wurden wie folgt gereinigt :

1. 24-stündiges Bad in Chromschwefelsäure
2. Spülen unter fließendem Wasser
3. Spülen mit Aqua bidest.
4. Trocknen bei 120° C im Trockenschrank.

Nach 24-stündiger anschließender Adaptation in der Klimakammer konnten die Gefäße wieder benutzt werden.

Wie bereits erwähnt, wurde die erste Lipidextraktion jeweils nach einer halben Stunde Adaptation der Patienten in der Klimakammer durchgeführt. Die hierbei von der unbehandelten Haut erhaltene Hautoberflächenlipidmenge wird nach HERRMANN und PROSE (42) als "casual level" bezeichnet.

Nach weiteren zwei Stunden Aufenthalt in der Klimakammer wurde eine zweite Lipidextraktion an derselben Stelle durchgeführt. Die hierbei erhaltene Hautoberflächenlipidmenge ("replacement sum") gibt an, wieviel Hautoberflächenfett in zwei Stunden nachproduziert wird.*

B) Dünnschichtchromatographische Analyse der Hautoberflächenlipide :

Wir bedienten uns der Mikrodünnschichtchromatographie nach VAN GENT (21) in einer von uns früher angegebenen Modifikation (38). Dabei wurden Objektträger mit Kieselgel beschichtet, das zu trennende Lipidgemisch als Bande am unteren Rand aufgetragen und anschließend mit drei verschiedenen Fließmitteln aufgetrennt.

1. Vorbereitung des Kieselgels :

Verwendet wurde das Kieselgel D0 der Fa. Camag. Ein Vol. Kieselgel wurde in etwa zwei Vol. Aqua bidest. durchgerührt. Die größeren Teilchen konnten in etwa 1/2 - 1 Stunde sedimentieren, der Überstand wurde bei 3000 Umdr./Min. in Glasbechern zentrifugiert. Dieser Vorgang wurde so lange wiederholt, bis etwa 100 g Kieselgel

* HERRMANN und PROSE (42) haben als replacement sum die nach Entfetten der Haut in vier 1/2 Stunden-Portionen bestimmten Lipide bezeichnet.

suspendiert waren. Das so verfeinerte Kieselgel wurde anschließend zweimal mit Methanol, einmal mit einem Gemisch aus Methanol und Chloroform im Verhältnis 1 : 1 und dann dreimal mit Chloroform gewaschen und zentrifugiert. Anschließend wurde das Kieselgel bei 110°C getrocknet. Das auf diese Weise hergestellte Kieselgel wurde in Chloroform suspendiert, so daß in 100 ml Chloroform etwa 25 bis 30 g Kieselgel enthalten waren.

2. Herstellung der Dünnschichtplatten :

Verwendet wurden Objektträger von der Größe 25 x 76 mm, die vorher gründlich in Chromschwefelsäure entfettet worden waren. Jeweils zwei eng aneinanderliegende Objektträger wurden mit einer Pinzette bis 5 mm zum oberen Rand in die homogene Kieselgelsuspension, die vor dem Gebrauch etwa 10 Minuten mit einem Magnetrührer homogenisiert werden mußte, eingetaucht (Abb. 4). Die noch feuchten, beschichteten Objektträger wurden getrennt und an der Luft etwa 1 Minute lang getrocknet. Zur Vermeidung von Randeffekten wurde von der Beschichtung an den Rändern etwa 1 mm abgestreift. Auf einer 100°C heißen Heizplatte wurden die DC-Platten anschließend 15 Minuten lang aktiviert. Das zu trennende Lipidgemisch wurde mit Chloroform auf 1% verdünnt und dann mit einer feinen Glaskapillare etwa 0,7 mm vom unteren Rand entfernt bandenförmig in einer Breite von 10 mm auf die vorbereiteten

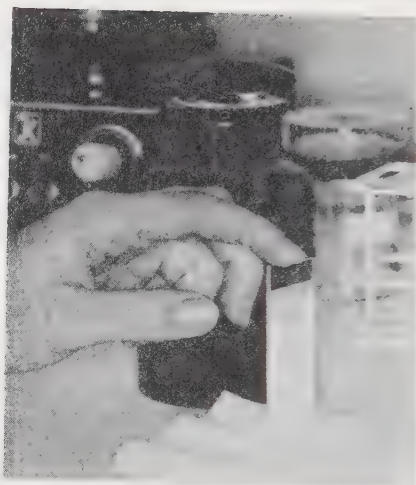


Abb. 4 :

Beschichtete Objektträger nach dem Eintauchen
in die Kieselgelsuspension.



Abb. 5 :

Auftragen des Lipidgemisches mit einer Glaskapillare
(zur besseren Darstellung ist das sonst farblose Lipid-
gemisch hier angefärbt).

Objektträger aufgetragen, ohne deren Beschichtung unnötig zu verletzen (Abb. 5).

3. Dünnschichtchromatographische Auftrennung :

Als Chromatographiegefäße dienten entfettete Wägegläschen von 90 mm Höhe mit eingeschliffenen Überfalldeckeln (Abb. 6). Die dünnschichtchromatographische Auftrennung erfolgte nacheinander in drei Chromatographiegefäßen, die jeweils ein anderes Fließmittel enthielten. Die Fließ-



Abb. 6 :

DC-Platte in einem der Chromatographiegefäße. Die Fließmittelfront ist etwa 2 cm hochgewandert.

mittel wurden bis zu einer Höhe von 2 bis 3 mm in die Gefäße eingefüllt. Mit einer Pinzette wurden jeweils zwei DC-Platten möglichst senkrecht nacheinander in die drei Chromatographiegefäße gestellt, die mit folgenden Fließmitteln gefüllt waren :

- I. Hexan, wenn die Fließmittelfront bis auf 1 cm zum oberen Rand der Kieselgelschicht gewandert war, wurden die DC-Platten herausgenommen und in das zweite Gefäß gestellt.
- II. Gemisch aus Hexan, Diäthyläther und Eisessig im Verhältnis 7 : 3 : 0,1. (Fließmittelfront bis 2,5 cm über der Startbande). Anschließend wurden die DC-Platten für 10 Sek. auf eine 100° C warme Heizplatte gelegt, um den Eisessig abdampfen zu lassen.
- III. Benzol. (Fließmittelfront 1,5 cm bis zum oberen Rand).

Bei jedem Umstellen der DC-Platten von einem Gefäß in das nächste mußte das vorbergehende Fließmittel vollständig verdunstet sein. Dadurch und durch tägliches Auswechseln ließen sich Verunreinigungen der Fließmittel vermeiden.

4. Entwicklung der aufgetrennten Lipide :

Um die einzelnen Banden der Lipidfraktionen sichtbar zu machen, wurden die DC-Platten nach der

Auftrennung unter dem Abzug mit 40%iger Schwefelsäure besprüht (Sprühgefäß der Fa. Desaga, Heidelberg) (Abb. 7). Um die Kieselschicht nicht zu verletzen, mußte der Sprühnebel möglichst fein eingestellt werden. Die DC-Platten wurden dann auf einer Heizplatte



Abb. 7 :

Besprühen einer DC-Platte mit 40%iger Schwefelsäure.

zunächst langsam von 40°C auf 100°C (Vortrocknung), dann für 20 Minuten auf 200°C erhitzt. Hierbei wurden die aufgetrennten Lipide dann als dunkelbraune bis schwarze Banden sichtbar (Abb. 8). Nach der Abkühlung wurden die Platten bis zur weiteren Auswertung in Objektträgermappen aufbewahrt.

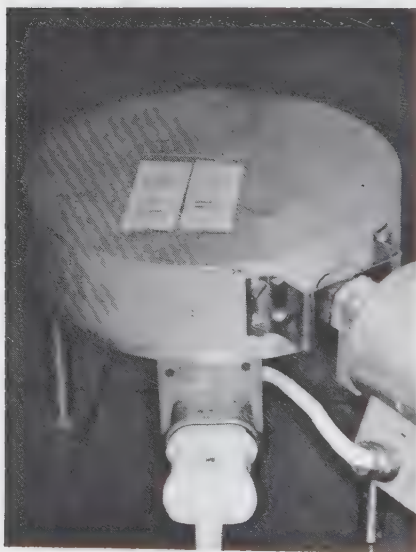


Abb. 8 :

Beim Erhitzen der DC-Platten auf 200°C werden die einzelnen Banden sichtbar.

5. Densitometrische Auswertung :

Die Breite und Schwärzungsintensität der einzelnen dargestellten Banden wurden quantitativ ausgewertet. Ein Densitometer (Gerät Chromoscan der Fa. Joyce - Loebel), das nach dem Prinzip eines Fotometers arbeitet, stellt die Banden graphisch in Form einer Kurve dar. Die Flächen der einzelnen Peaks dieser Kurve werden mit dem automatischen Integrator des Gerätes ausgemessen (Abb. 9,10).

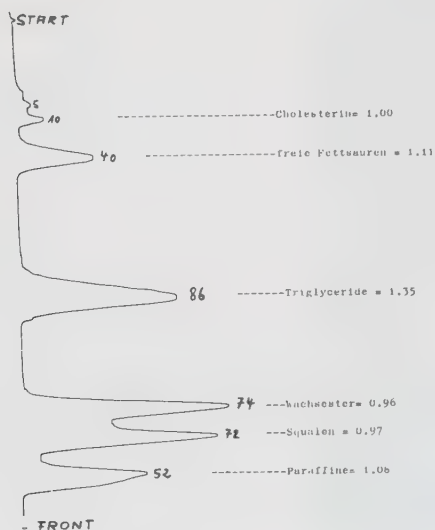


Abb. 9 :

Densitometerkurve; Peaks der einzelnen Fraktionen mit Integralwerten und Schwärzungsfaktoren.

Der durch das Entwickeln der besprühten DC-Platten erreichte Schwärzungsgrad ist bei sonst standardisierten Bedingungen abhängig von der Struktur (Kettenlänge) der verschiedenen Lipide. So ergeben zum Beispiel Triglyceride mit kurzkettigen Fettsäuren bei gleicher Menge eine geringere Schwärzung als solche mit langkettigen Fettsäuren. Zur Korrektur dieser Unterschiede müssen für jede Lipidfraktion die zugehörigen Schwärzungsfaktoren ermittelt werden. Sie wurden mit Hilfe

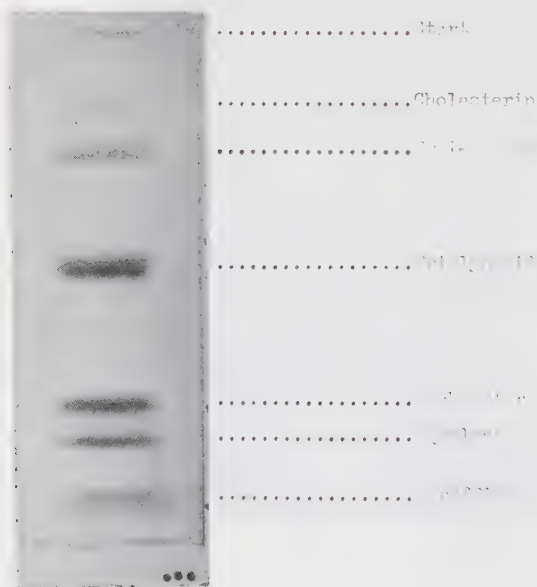


Abb. 10 :

Dünnschichtchromatographische Auftrennung der
Hautoberflächenlipide in die einzelnen Fraktionen.

von vergleichbaren Standardsubstanzen von GRAUMANN (38) bestimmt. Es ergaben sich folgende Werte :

Cholesterin	1,00
freie Fettsäuren	1,11
Triglyceride	1,35
wachsester	0,96
Squalen	0,97
Paraffine	1,08

Die jeweiligen Integralwerte der Densitogramm-Peaks wurden mit den dazugehörigen Schwärzungsfaktoren multipliziert und ihr prozentualer Anteil an der Summe aller korrigierten Lipidfraktionen errechnet. So ergaben sich die genauen Prozentanteile der einzelnen Hautoberflächenlipide.

e) STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bewertet wurden die durchschnittlichen Meßwertdifferenzen zwischen den Untersuchungen vor Versuchsbeginn, nach der ersten Versuchsphase und nach der zweiten Versuchsphase. Der statistische Vergleich mit dem hypothetischen Mittelwert 0 war über den Wilcoxon-Test für Paardifferenzen erfolgt (76).

III. E R G E B N I S S E

=====

Folgende Fraktionen wurden bestimmt und ausgewertet: Wachsester, Squalen, Triglyceride, freie Fettsäuren, Cholesterinester und das Verhältnis freie Fettsäuren / Triglyceride (Q). Gewicht wurde vor allem auf das Verhältnis Q gelegt, zumal bei der Pathogenese der Acne vulgaris den freien Fettsäuren die wesentlichste Bedeutung zukommt (23, 55 u.a.).

Kollektiv A :

Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Salbenbestandteile auszuschließen, wurden die Summen der Anteile der freien Fettsäuren und der Triglyceride jeweils bestimmt. Wie Tab. 1 zeigt, nahm diese Summe während des ganzen Versuchsablaufes nicht zu. Eine Verfälschung des Ergebnisses durch Salbengrundlagen ist somit auszuschließen.

Tab. 2 zeigt, daß der Anteil der freien Fettsäuren zugunsten des Anteils der Triglyceride während der ersten Versuchsphase und während der zweiten Versuchsphase nochmals abnahm. Aus Tab. 3 geht hervor, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Bestimmungen jeweils signifikant waren. Tetracyclinhydrochlorid führt also auch bei äußerlicher Anwendung zu einer Verminderung der freien Fettsäuren zugunsten der Triglyceride. Dieser Effekt wird durch die Zugabe von 40% DMSO signifikant gesteigert.

		I	II	III
casual level	M	58,43	57,33	56,43
	s	2,807	2,634	3,608
replacement sum	M	57,09	55,55	55,09
	s	2,763	3,734	3,068

Tab. 1 : Durchschnittliche Summe der Anteile der freien Fettsäuren und der Triglyceride an den Hautoberflächenlipiden in % (M) sowie deren Standardabweichungen (s) vor Beginn der Behandlung (I), nach Abschluß der 1. Behandlungsphase (II) und nach Abschluß der 2. Behandlungsphase (III) bei Kollektiv A.

			I	II	III
casual level	freie Fettsäuren	M	17,08	11,61	9,23
		s	9,29	7,63	7,49
	Triglyceride	M	41,35	45,72	47,20
		s	9,62	7,57	7,37
	Q	M	0,4861	0,2850	0,2200
		s	0,3704	0,2452	0,2273
replacement sum	freie Fettsäuren	M	12,12	8,58	7,22
		s	8,12	6,37	5,43
	Triglyceride	M	44,97	46,97	47,87
		s	9,56	7,46	7,01
	Q	M	0,3189	0,2033	0,1639
		s	0,2847	0,1879	0,1431

Tab. 2 : Durchschnittlicher Anteil der freien Fettsäuren und der Triglyceride an den Hautoberflächenlipiden in % (M) sowie durchschnittlicher Quotient Anteil der freien Fettsäuren/ Anteil der Triglyceride (Q) und deren Standardabweichungen (s) vor Beginn der Behandlung (I), nach Abschluß der 1. Behandlungsphase (II) und nach Abschluß der 2. Behandlungsphase (III) bei Kollektiv A.

	I	II	III	
I		$\alpha=1\%$	$\alpha=1\%$	I
II	$\alpha=1\%$		$\alpha=1\%$	II
III	$\alpha=1\%$	$\alpha=5\%$		III
	I	II	III	

re p l a c e m e n t l e v e l s u m

Tab. 3 : Irrtumswahrscheinlichkeit (α) für die Annahme eines Unterschiedes zwischen den Untersuchungen vor Beginn der Behandlung (I), nach Abschluß der 1. Behandlungsphase (II) und nach Abschluß der 2. Behandlungsphase (III) bezüglich des Quotienten Anteil der freien Fettsäuren / Anteil der Triglyceride bei Kollektiv A.

Kollektiv B :

Tab. 4 zeigt, daß die Hautoberflächenlipidmenge in der ersten Behandlungsphase abnahm. Für den casual level war diese Differenz signifikant ($\alpha = 5\%$). In der zweiten Behandlungsphase ergab sich keine zusätzliche Verminderung der Hautoberflächenlipidmenge, sondern eher eine Vermehrung derselben.

		I	II	III
casual level (in mg/5,3 cm ²)	M	1,5265	1,5285	1,5085
	s	0,7767	0,6302	0,6666
replacement sum (in mg/5,3 cm ² / 2 Stunden)	M	0,5555	0,745	0,9075
	s	0,3655	0,2925	0,2785

Tab. 4 : Durchschnittliche Hautoberflächenlipidmengen bei Kollektiv B (M) sowie deren Standardabweichungen (s) vor Beginn der Behandlung (I), nach Abschluß der 1. Behandlungsphase (II) und nach Abschluß der 2. Behandlungsphase (III).

Kollektiv C :

Tab. 5 (S. 41) zeigt, daß sich während der beiden Behandlungsphasen keine Veränderungen der Hautoberflächenlipidmenge und des Quotienten Anteil der freien Fettsäuren / Anteil der Triglyceride ergaben, die die bei den Kollektiven A und B nachgewiesenen signifikanten Unterschiede erklären würden.

Nebenwirkungen der DMSO-haltigen Präparate konnten, abgesehen von den vereinzelt beobachteten Geschmacksveränderungen, weder bei Kollektiv A noch bei Kollektiv B nachgewiesen werden.

Klinische Auswertung (s. Tab. 6, S. 42)

Durch Inspektion von Seiten des Behandelnden vor den einzelnen Untersuchungen und durch den Patienten während der Behandlungsphasen wurde lediglich bei für beide Teile sichtbaren Veränderungen des Gesamtbildes eine Einordnung in die Rubriken "Verbesserung des klinischen Bildes" oder "Verschlechterung des klinischen Bildes" vorgenommen. Konnten solche Veränderungen nicht deutlich festgestellt werden, wurde der Patient unter der Rubrik "keine Veränderung des klinischen Bildes" aufgeführt.

Trotzdem ist die klinische Auswertung nur mit Vorsicht zu beurteilen. Erstens ist die Fallzahl zu gering, um verbindliche Aussagen machen zu können. Zweitens gehören zu statistisch auswertbaren Ergeb-

nissen objektivere Kriterien. Die beschriebenen klinischen Beobachtungen haben deshalb nur orientierende Bedeutung.

Ungeachtet dieser Einschränkungen kann tendenziell eine Konformität des klinischen Bildes mit den biochemischen Ergebnissen bei Kollektiv A festgestellt werden. Bei Kollektiv A konnte nach Applikation der Tetracyclincreme mit DMSO bei den meisten Patienten eine Verbesserung des klinischen Bildes erreicht werden (Tab. 6). Das entspricht der weiteren Abnahme von freien Fettsäuren bzw. der Zunahme der Triglyceride nach der zweiten Behandlungsphase (s. Tab. 2). Demgegenüber konnten bei Kollektiv B und C keine wesentlichen Veränderungen erzielt werden.

			I	II	III
casual level (in mg/5,3 cm ²)	M		1,1295	1,1892	1,1147
	s		0,3465	0,4460	0,3138
replacement sum (in mg/5,3 cm ² / 2 Stunden)	M		0,7782	0,9187	0,9233
	s		0,2229	0,2609	0,2452
Q	casual	M	0,2784	0,3100	0,4583
	level	s	0,1622	0,1966	0,5020
	replacement	M	0,1533	0,2400	0,3133
	sum	s	0,1309	0,1288	0,1412

Tab. 5 : Durchschnittliche Hautoberflächenlipidmengen (M) sowie deren Standardabweichungen (s) und durchschnittlicher Quotient Anteil der freien Fettsäuren/Anteil der Triglyceride (Q) vor Beginn der Behandlung (I), nach Abschluß der 1. Behandlungsphase (II) und nach Abschluß der 2. Behandlungsphase (III) bei Kollektiv C.

Kollektiv A -----	nach der ersten Behandlungsphase	nach der zweiten Behandlungsphase
Verschlechterung des klin. Bildes	1 Fall (5,6 %)	-
Besserung des klin. Bildes	4 Fälle (22,3%)	14 Fälle (77,8%)
keine Änderung des klin. Bildes	13 Fälle (72,1%)	4 Fälle (22,2%)
Kollektiv B	nach der ersten Behandlungsphase	nach der zweiten Behandlungsphase
Verschlechterung des klin. Bildes	-	2 Fälle (15,4%)
Besserung des klin. Bildes	3 Fälle (23,1%)	3 Fälle (23,1%)
keine Änderung des klin. Bildes	10 Fälle (76,9%)	8 Fälle (61,5%)
Kollektiv C -----	nach der ersten Behandlungsphase	nach der zweiten Behandlungsphase
Verschlechterung des klin. Bildes	2 Fälle (33,4%)	3 Fälle (50,0%)
Besserung des klin. Bildes	1 Fall (16,6%)	1 Fall (16,6%)
keine Änderung des klin. Bildes	3 Fälle (50,0%)	2 Fälle (33,4%)

Tab. 6 : Behandlungsergebnisse der Kollektive A, B und C
nach der ersten Behandlungsphase und nach
der zweiten Behandlungsphase im Vergleich
zur jeweils vorhergehenden Inspektion.

IV. D I S K U S S I O N =====

Die oben dargestellten pathophysiologischen Vorstellungen haben zu der therapeutischen Zielsetzung geführt, die Menge der Hautoberflächenlipide und insbesondere die Menge der freien Fettsäuren zu reduzieren. Nach eigenen und fremden Ergebnissen kann dies durch eine innerliche Applikation verschiedener Antibiotica erreicht werden (2, 10, 13, 17, 22, 62, 86). Als Wirkungsmechanismus wird dabei die antibiotische Wirkung auf die Bakterien, die zur Spaltung der Triglyceride befähigt sind, sowie ein Inhibitoreffekt auf die bakteriellen Lipasen diskutiert (37, 41, 62). Da freie Fettsäuren im reinen Talgdrüsensekret nur in sehr geringen Mengen gefunden werden und im wesentlichen erst durch eine Aufspaltung der Triglyceride entstehen, für die vor allem Lipasen bakteriellen Ursprungs verantwortlich sind (77), erscheint ein derartiger Wirkungsmechanismus denkbar. Eine zusätzliche Beeinflussung der Kettenlängen der Fettsäuren durch Tetracycline konnte ausgeschlossen werden (24). Dagegen konnte bei höherer Tetracyclindosierung zusätzlich eine Verminderung der Fraktion der Wachs- und Cholesterinester nachgewiesen werden (22).

Die innerliche Behandlung mit Tetracyclinen oder auch mit anderen Antibiotica erscheint wegen der langen Anwendungszeit und der Wirkungen auf den Gesamtorganismus trotz der üblichen niedrigen Dosierung nicht als optimal. Durch die vorliegenden Ergebnisse

wird gezeigt, daß ein entsprechender, auch quantitativ vergleichbarer Wirkungseffekt bei einer externen Tetracyclintherapie nachweisbar ist. Es wäre daher nach den vorliegenden Ergebnissen diskutabel, einen breiten klinischen Versuch mit einer externen Tetracyclintherapie bei Acne-kranken durchzuführen.

Wie bereits erwähnt, konnte ein entsprechender Effekt weder mit Neomycinlösungen noch mit Desinficientien, wie Hexachlorophen, erzielt werden (12, 61), obwohl Hexachlorophen bei in vitro-Versuchen das *Corynebacterium acnes* schädigt.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen weiter, daß die Hemmung der bakteriellen Lipolyse durch Tetracycline durch Zugabe von 40% DMSO signifikant gesteigert werden kann. Dieser Effekt dürfte wegen der niedrigen Konzentration weniger mit der für Dimethylchlor-tetracyclinhydrochlorid nachgewiesenen Resorptionsförderung durch DMSO (45, 53, 54) zu erklären sein. Eher wäre aufgrund experimenteller Untersuchungen (45) an eine Veränderung der Permeabilität der Bakterienmembranen für Tetracycline durch DMSO zu denken. Zu diskutieren wäre auch ein direkter bakteriostatischer Effekt des DMSO (53, 54) oder eine direkte Einwirkung von DMSO auf die Lipasen (93). Möglicherweise könnte also dem DMSO ein ähnlicher Fermentinhibitoreffekt zugeschrieben werden, wie er auch von HASSING für die Tetracycline angegeben wird (41). Einen ähnlichen Befund hat früher bereits KRAUS (56) mit Tetracyclinhydrochlorid in

einer Lösung von Dimethylacetamid (DMAC), einer Substanz mit ähnlichen Wirkungen wie DMSO (66), erhoben. Da wir keine wesentlichen Nebenwirkungen von DMSO in der angewendeten niedrigen Konzentration beobachtet haben, wäre auch eine breite klinische Testung eines derartigen Präparates bei Acne vulgaris zu diskutieren. Vielleicht ließe sich durch eine solche Kombination von Tetracyclinen und DMSO auch der antibakterielle Effekt tetracyclinhaltiger Externa schlechthin verbessern.

Neben der veränderten Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide konnte bei Acnekranken auch eine signifikante Vermehrung derselben aufgezeigt werden (8, 23, 72 u.a.m.). Das therapeutische Ziel einer Verminderung der Hautoberflächenlipide kann u.a. durch die Applikation von Östrogenen evtl. in Form von Ovulationshemmern erreicht werden (1, 59, 69, 73, 74, 85, 90, 92, 98, 99 u.a.m.). Auch die äußerliche Therapie mit Östrogenen soll einen antiseborrhoischen Effekt haben (57). Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen diese Auffassung. Auf der anderen Seite zeigen sie, daß der Zusatz von 40% DMSO keinen resorptionsfördernden Einfluß für Östrogene hat. Eventuell wird der Wirkstoff durch DMSO sogar unwirksam gemacht.

Z U S A M M E N F A S S U N G :

=====

18 Patienten mit Acne vulgaris wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen mit einer 5%igen Tetracyclinhydrochloridcreme behandelt; bei 13 Patienten mit Acne vulgaris wurde eine entsprechende Behandlung mit einer Östrogenhaltigen Creme durchgeführt. Bei beiden Kollektiven wurden im Anschluß daran erneut über 6 Wochen die gleichen Externa aber mit einem Zusatz von 40% Dimethylsulfoxid (DMSO) zur Anwendung gebracht. Ohne den Zusatz von DMSO führt Tetracyclinhydrochlorid zu einer signifikanten Abnahme der freien Fettsäuren zugunsten der Triglyceride und Östrogen zu einer signifikanten Reduktion der Lipidmenge. Der Zusatz von 40% DMSO führt zu einer signifikanten weiteren Reduktion der freien Fettsäuren zugunsten der Triglyceride, während die Östrogene durch den DMSO-Zusatz wahrscheinlich unwirksam werden. Jahreszeitliche Einflüsse wurden durch Untersuchung eines Kontrollkollektives von 6 Acnekranken ausgeschlossen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S :

=====

1. Aron-Brunetière, R. et J. Robin :
Essai de mise au point du traitement
de la séborrhée et de l'acné vulgaire
féminines par les inhibiteurs d'ovulation.
Thérapeutique 47: 379-382 (1971)
2. Beveridge, G.W. and E.W. Powell :
Sebum changes in acne vulgaris treated
with tetracycline.
Brit. J. Derm. 81: 525-527 (1969)
3. Boughton, B. and V.R. Wheatley :
The fatty acid composition of the human
surface fat (sebum) of normal human
subjects.
J. invest. Derm. 33: 49-55 (1959)
4. Boughton, B., R.B.M. MacKenna, V.R. Wheatley
and A. Wormall :
The fatty acid composition of the surface
skin fats (sebum) in acne vulgaris and
seborrheic dermatitis.
J. invest. Derm. 33: 56-64 (1959)
5. Brabant, H. et A. Delmotte :
Inoculation expérimentale et activité
lipolytique de Candida albicans.
Activité fungicide du borate de
phényl-mercure.
Arch. belges Derm. 15: 138-139 (1959)
6. Braun, W. :
Die Berufsdermatosen in der neuen,
sechsten Berufskrankheitenverordnung.
Dtsch. med. Wschr. 87: 625 (1962)
7. Brunn, G. :
Vergleichende Untersuchungen des Haut-
oberflächenfettes Gesunder und Akne-
kranker.
Inaugural-Dissertation Tübingen 1971

8. Burton, J.L. and S. Shuster :
The relationship between seborrhoea
and acne vulgaris.
Brit. J. Derm. 84: 600-601 (1971)
9. Burton, J.L., M. Cartledge and S. Shuster :
Variations in sebum excretion during
menstrual cycle.
Acta derm.-venerol. (Stockh.) 53: 81-84
(1973)
10. Cotterill, J.A., W.J. Cunliffe and B. Williamson :
The effect of trimethoprim-sulfamethoxy-
azole on sebum excretion rate and bio-
chemistry in acne vulgaris.
Brit. J. Derm. 85: 130-133 (1971)
11. Cotterill, J.A., W.J. Cunliffe, B. Williamson
and L. Bulusu :
Age and sex variations in skin surface
lipid composition and sebum excretion
rate.
Brit. J. Derm. 87: 333-340 (1972)
12. Cunliffe, W.J., J.A. Cotterill and B. Williamson :
The effect of medicated wash on acne,
sebum excretion rate and surface lipid
composition.
Brit. J. Derm. 86: 311-312 (1972)
13. Cunliffe, W.J., J.A. Cotterill and B. Williamson :
The effect of clindamycin in acne,
A clinical and laboratory investigation.
Brit. J. Derm. 87: 37-41 (1972)
14. Downing, D.T. :
Lipolysis by human skin surface debris
in organic solvents.
J. invest. Derm. 54: 395-398 (1970)

15. Eckstein, R.A. :
Kosmetologie.
Aus Forschung und Praxis.
C. Brügel & Sohn; Ansbach 1971
16. Engman, M.F. and D.J. Kooyman :
Lipids in the skin surface.
Arch. Derm. (Chic.) 29: 12-19 (1934)
17. Freikel, R.K., J.S. Strauss, S.Y. Yip and P.E. Pochi :
Effect of tetracycline on the composition
of sebum in acne vulgaris.
New Engl. J. Med. 273: 850-854 (1965)
18. Freikel, R.K. :
The origin of free fatty acids in sebum.
I. Role of coagulase negative staphylo-
cocci.
J. invest. Derm. 50: 186-188 (1968)
19. Freikel, R.K. and Y. Shen :
The origin of free fatty acids in sebum.
II. Assay of the lipases of the cutaneous
bacteria and effects of pH.
J. invest. Derm. 53: 422-423 (1969)
20. Friederich, H.C. und M. Gloor :
Acne vulgaris - Diagnose, Ätiologie,
Therapie.
Dtsch. Ärztebl. 68: 65-71 (1971)
21. Gent, C.M., van :
Separation and microdetermination of
lipids by thin layer chromatography
followed by densitometry.
Z. anal. Chem. 236: 344-350 (1968)

22. Gloor, M., U. Graumann, I. Wiegand und H. C. Friederich :
Über den Einfluß der Tetracyclintherapie bei Acne vulgaris auf Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei verschiedener Dosierung.
1. Mitteilung.
Arch. Derm. Forsch. 242: 309-315 (1972)
23. Gloor, M., U. Graumann, M. Kionke, I. Wiegand und H. C. Friederich:
Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei Patienten mit Acne vulgaris und gesunden Vergleichspersonen.
1. Mitteilung.
Arch. Derm. Forsch. 242: 316-322 (1972)
24. Gloor, M., M. Kionke und H. C. Friederich:
Über den Einfluß der Tetracyclintherapie bei Acne vulgaris auf Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide bei verschiedener Dosierung.
Gaschromatographische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus.
Arch. Derm. Forsch. 243: 335-340 (1972)
25. Gloor, M. und M. Kionke :
Gaschromatographische Analysen zur Wachsesterfraktion der Hautoberflächenlipide bei Acne vulgaris.
Arch. Derm. Forsch. 244: 165-168 (1972)
26. Gloor, M., M. Kionke, R. Strack und H.C.Friederich:
Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen Menge und Zusammensetzung der Hautoberflächenlipide.
2. Mitteilung.
Fortschr.Med. 90: 1271-1274 (1972)

27. Gloor, M., K. Munsch und H. C. Friederich :
Über die Beeinflussung der Hautoberflächen-
lipide durch Körperreinigungsmittel.
1. Mitteilung : Vergleichende Untersuchungen
über den reinigenden und entfettenden Effekt
von Seife und zwei synthetischen
Tensiden.
Derm. Mschr. 158: 576-581 (1972)
28. Gloor, M., U. Schulz, G. Wieland und I. Wiegand :
Untersuchungen über einen Zusammenhang
zwischen Menge und Zusammensetzung der
Hautoberflächenlipide.
1. Mitteilung.
Fortschr. Med. 90: 325-327 (1972)
29. Gloor, M., I. Wiegand und H. C. Friederich :
Über Menge und Zusammensetzung der Hautober-
flächenlipide beim sogenannten seborrhoischen
Ekzem.
Derm. Mschr. 158: 759-764 (1972)
30. Gloor, M. :
Dermatologische Probleme im Zusammenhang mit
der Applikation von Shampoos und Schaumbädern
unter Berücksichtigung des Problems der
Rückfettung.
Vortrag auf dem 2. Symposium der Deutschen
Gesellschaft für Kosmetologie in Bad Pyrmont
1973
Parf. Kosm. 54: 238-243 (1973)
31. Gloor, M., J. Breiting und H. C. Friederich :
Über die Zusammensetzung der Hautoberflächen-
lipide bei Seborrhoea oleosa und Seborrhoea
sicca.
Arch. Derm. Forsch. 247: 59-64 (1973)
32. Gloor, M., M. Kionke und H. C. Friederich :
Über Menge und Zusammensetzung der Hautober-
flächenlipide bei Patienten mit Acne vulgaris
und gesunden Vergleichspersonen.
Gaschromatographische Analysen der Zusammen-
setzung der freien Fettsäuren.
Z. Hautkr. (im Druck)

33. Gloor, M., H. Oeschmann und H. C. Friederich :
Über den Einfluß endogener und exogener
Faktoren auf die Hautoberflächenlipidmenge.
Z. Haut-Geschl.Kr. 48: 413-418 (1973)
34. Gloor, M., J. Thomsen und H. C. Friederich :
Untersuchungen zur Abgrenzung des Indikations-
bereiches von Körperreinigungsmitteln.
Therapiewoche 23: 4584-4589 (1973)
35. Gloor, M., C.W. Tretow und H. C. Friederich :
Über die Beeinflussung der Hautoberflächen-
lipide durch Körperreinigungsmittel.
2. Mitteilung: Vergleichende Untersuchungen
über den reinigenden und entfettenden Effekt
weiterer anionenaktiver und nichtionogener
Tenside.
Derm. Mschr. (im Druck)
36. Gloor, M., H. Schumacher, C.W. Tretow und H. C.
Friederich :
Über die Beeinflussung der Hautoberflächen-
lipide durch Körperreinigungsmittel.
3. Mitteilung: Vergleichende Untersuchungen
über den reinigenden und entfettenden Effekt
zweier Tenside und Tensidgemische.
Derm. Mschr. (im Druck)
37. Goltz, R.W. and S. Kjartansson :
Oral tetracycline treatment on bacterial
flora in acne vulgaris.
Arch. Derm. 93: 92-100 (1966)
38. Graumann, U. :
Über die Menge und Zusammensetzung der Haut-
oberflächenlipide bei Acne vulgaris sowie
deren Beeinflussbarkeit durch Tetracycline.
Inaugural-Dissertation Marburg 1972
39. Haahhti, E. :
Major lipid constituents of human skin surface
with special reference to gaschromatographic
methods.
Scand.J.clin.lab.Invest. 13, Suppl. 59:
1-108 (1961)

40. Hägele, W., H. Schäfer und G. Stüttgen :
Über die Bedeutung der Triglyceridspaltung
durch *Corynebacterium acnes* für die *Acne*
vulgaris.
Arch. Derm. Forsch. 246: 328-334 (1973)
41. Hassing, G.S. :
Inhibition of *corynebacterium acnes* lipase
by tetracycline.
J. invest. Derm. 56: 189-192 (1971)
42. Herrmann, F. and P.H. Prose :
Status of the ether-voluble substances on
the human skin.
I. Quantity and replacement sum.
J. invest. Derm. 16: 217-230 (1951)
43. Hopf, G. :
Aerztl. Sachverst.-ztg. 43: 229 (1937)
44. Iversen, K., A. Videbaek and J. E. Kirk :
Casual skin lipid levels in individuals of
various ages.
J. Gerontol. 8: 312-317 (1953)
45. Jacob, S.W. :
Zur Pharmakologie und Toxikologie des
Dimethylsulfoxids.
DMSO Symposium Berlin 1965.
Sala-Druck Berlin 1965, 1-12
46. Kellum, R.E. :
Human sebaceous gland lipids.
Analysis by thin layer chromatography.
Arch. Derm. 95: 218-220 (1967)
47. Kellum, R.E. :
Acne vulgaris.
Studies in pathogenesis.
Relative irritancy of free fatty acids from
C2 to C16.
Arch. Derm. 97: 722-726 (1968)

48. Kellum, R.E., K. Strangfeld and L.F. Ray :
Acne vulgaris.
Studies in pathogenesis.
Triglyceride hydrolysis by corynebacterium
acnes in vitro.
Arch. Derm. 101: 41-47 (1970)
49. Kellum, R.E. and K. Strangfeld :
Acne vulgaris,
Studies in pathogenesis.
Fatty acids of human surface triglycerides
from patients with and without acne.
J. invest. Derm. 58: 315-322 (1972)
50. Kimmig, J. :
Ursache und Behandlung des Jododerma
tuberosum.
Hautarzt 2: 78-79 (1951)
51. Kimmig, J. und K. H. Schulz :
Berufliche Acne (sog. Chloracne) durch
chlorierte aromatische zyklische Äther.
Dermatologica (Basel) 115: 540 (1957)
52. Kirk, E. :
Quantitative determinations of the skin
lipid secretion in middle aged and old
individuals.
J. Gerontol. 3: 251-266 (1948)
53. Kligman, A.M. :
Topical pharmacology and toxicology of
dimethyl sulfoxide.
Part I.
J. Amer. med. Ass. 193: 796-804 (1965)
54. Kligman, A.M. :
Topical pharmacology and toxicology of
dimethyl sulfoxide.
Part 2.
J. Amer. med. Ass. 193: 923-928 (1965)
55. Kligman, A.M. and A.G. Katz :
Pathogenesis of acne vulgaris.
Arch. Derm. 98: 53-57 (1968)

56. Kraus, St.J. :
Reduction in skin surface free fatty acids
with topical tetracycline.
J. invest. Derm. 51: 431-434 (1968)
57. Langhof, H. :
Die Behandlung der Akne vulgaris und des
seborrhoischen Haarausfalls mit Östrogen-
Spiritus.
Ther.Gegenw. 96: 90-93 (1957)
58. Lantz, J.P., M.T. Sutter et J.C. Tardieu :
Composition du sébum humain.
Etude préliminaire des acides gras totaux par
chromatographie en phase gazeuse chez des sujets
du sexe féminin acnéiques et normaux avant
et après prise d'oestro-progestatifs de
synthèse.
Ann. Derm. Syph. 99: 277-280 (1972)
59. Lemke, G. :
Beitrag zur Hormonbehandlung der Akne vulgaris
bei weiblichen Kranken.
Z. Haut-Geschl.Kr. 47: 501-508 (1972)
60. Lincke, H. :
Beiträge zur Chemie und Biologie der Haut-
oberflächenfelder.
Arch. Derm. (Berl.) 188: 453-481 (1945)
61. Marples, R.R., A.M. Kligman, L.R. Lantis and D.T. Downing:
The role of the aerobic microflora in the
genesis of fatty acids in human surface lipids.
J. invest. Derm. 55: 173-178 (1970)
62. Marples, R.R., D.T. Downing and A.M. Kligman :
Control of free fatty acids in human surface
lipids by corynebacterium acnes.
J. invest. Derm. 56: 127-131 (1971)

63. McDonald, I. and G. Clarke :
Variations in the levels of cholesterol and triglyceride in the skin surface fat during the menstrual cycle.
Brit. J. Derm. 83: 473-476 (1970)
64. Miescher, G. und A. Schönberg :
Untersuchungen über die Funktion der Talgdrüsen.
Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss. 1: 101-114 (1944)
65. Montes, L.F., R.F. Pittilo and J. Brown :
In vitro effect of soap containing hexa-chlorophene on growth and ultrastructure of *Corynebacterium acnes*.
J. invest. Derm. 59: 260-263 (1972)
66. Munro, D.D. and R.B. Stoughton :
Dimethylacetamide (DMAC) and Dimethylformamide (DMFA).
Effect on percutaneous absorption.
Arch. Derm. 92: 585-586 (1965)
67. Nicolaides, N. and G.C. Wells :
On the biogenesis of the free fatty acids in human skin surface fat.
J. invest. Derm. 29: 423-431 (1957)
68. Nicolaides, N., M.N.A. Ansari, H.C. Fu and D.G.Lindsay :
Lipid composition of comedones compared with that of human skin surface acne patients.
J. invest. Derm. 54: 487-495 (1970)
69. Owens, D.W. and J.M. Knox :
The effect of hormones on the sebaceous glands.
Acta derm.-venerol.(Stockh.) 47: 363-368 (1967)
70. Peter, G., F. Schröpl, R. Lippross und G. Weiss :
Gaschromatographische Untersuchungen der Talgdrüsenlipide.
I. Bestimmung der Gesamtlipide.
Arch. klin. exp. Derm. 239: 12-21 (1970)

71. Plewig, G. and A.M. Kligman :
Induction of acne by typical steroids.
Arch. Derm. Forsch. 247: 29-52 (1973)
72. Pochi, P.E. and J. S. Strauss :
Sebum production, casual sebum levels,
titratable acidity of sebum and urinary 17
ketosteroid excretion in males with acne.
J. invest. Derm. 43: 383-388 (1964)
73. Pochi, P.E. and J. S. Strauss :
Effect of cyclic administration of conjugated
equine estrogens on sebum production in
woman.
J. invest. Derm. 47: 582-585 (1966)
74. Pochi, P.E. and J. S. Strauss :
Effect of sequential mertranol-chlormadinone
on sebum production.
Arch. Derm. 95: 47-49 (1967)
75. Powell, E.W. and G.W. Beveridge :
Sebum excretion and sebum composition in
adolescent men with and without acne vulgaris.
Brit. J. Derm. 82: 243-249 (1970)
76. Sachs, L. :
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-New York
1968
77. Savin, J.A. :
The bacteriology of acne.
Brit. J. Derm. 86, Suppl. 8: 3-8 (1972)
78. Schäfer, H. und H. Kuhn-Bussius :
Methodik zur quantitativen Bestimmung der
menschlichen Talgsekretion.
Arch. klin. exp. Derm. 238: 429-435 (1970)

79. Schirren, C. :
Acne vulgaris.
Ätiologie, Diagnose, Differentialdiagnose
und Therapie.
Tgl. Praxis 455-463 (1966)
80. Schirren, C.G. und Chr. Honsig :
Über die Lipidregenerationszeit im Bereich
talgdrüsenfreier Haut.
Hautarzt 19: 53-56 (1969)
81. Schneider, W. :
Über Hautschäden durch Mineralöle in der
metallverarbeitenden Industrie.
Z. Haut-Geschl.Kr. 13: 332 (1952)
82. Schneider, W., Huber, Kwoczek, Mutschler und Popp :
Über ein neuartiges Desinfektionsmittel für
Mineralölemulsionen (Bohröle, Schleiföle).
Berufsdermatosen 9: 57 (1961)
83. Schneider, W. :
Die Acnetherapie an der Univ.-Hautklinik
Tübingen
Cosmetologica 19: 55 (1970)
84. Strauss, J.S. and A.M. Kligman :
The pathologic dynamics of acne vulgaris.
Arch. Derm. 82: 779-790 (1960)
85. Strauss, J.S. and P.E. Pochi :
The hormonal control of human sebaceous glands.
In: Advances of biology of skin, ed. by W.
Montagna, R.A. Ellis and A.F. Silver, Vol. 4,
pp. 220-254
Pergamon Press; Oxford-London- New York-Paris
1962

86. Strauss, J.S. and P.E. Pochi :
The effect of sulfisoxazole-trimethoprim
combination on titratable acidity of
human sebum.
Brit. J. Derm. 82: 493-496 (1970)
87. Stüttgen, G., P. Grosse und E. David :
Zum Einfluß pharmakologischer Reize auf die
Hautfettregeneration.
Arch. klin. exp. Derm. 212: 298-311 (1961)
88. Stüttgen, G. und D. Lobbes :
Zur Frage der Beeinflussung des Hautfett-
spiegels der Wangenregion durch das autonome
Nervensystem.
Arch. klin. exp. Derm. 214: 131-136 (1961)
89. Swanbeck, G. :
A new principle for the treatment of acne.
Acta derm.-venerol. (Stockh.) 52: 406-410
(1972)
90. Sweeney, Th., R.J. Szarnicki, J.S. Strauss and P.E.
Pochi :
The effect of estrogen and androgen on the
sebaceous gland turnover time.
J. invest. Derm. 53: 8-10 (1969)
91. Tronnier, H. und G. Brunn :
Vergleichsuntersuchungen des Hautoberflächen-
fettes Hautgesunder und Acnekranker.
Berufsdermatosen 20: 79-88 (1972)
92. Tronnier, H. :
Zur Wirkung hormoneller Ovulationshemmer auf
die Erythem- und Pigmentempfindlichkeit,
die Talg- und Schweißsekretion sowie die
Gefäße der Haut.
In: Ovulationshemmer in der Dermatologie.
Therapeutische Anwendung und Nebenwirkungen
an der Haut, von H. Zaun, S. 1-12
Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1972

93. Vakilzadeh, F. :
Histologische und histochemische Untersuchungen über die einmalige Einwirkung von Dimethylsulfoxyd (DMSO) auf Meerschweinchenhaut.
Acta med. yug. (im Druck)
94. Vecova, N. and D. Picin :
Quantitative and qualitative investigations of sebaceous secretion of the skin of normal individuals and patients with acne vulgaris.
Derm. Vener. (Sofia) 10: 14-19 (1971)
95. Waniek, H. :
Arch. Gewerbepath. 12: 35 (1943)
96. Weber, G. :
Synthetische Detergentien bei Acne vulgaris.
Hautarzt 22: 3, 1, 8 (1971)
97. Whiteside, J.A. and J.S. Voss :
Incidence and lipolytic activity of *Propionibacterium Acnes* (*Corynebacterium Acnes* Group I) and *P. granulosum* (*C. Acnes* Group II) in acne and normal skin.
J. invest. Derm. 60: 94-97 (1973)
98. Winkler, K. und H. Schäfer :
Traitement de la séborrhée et de l'acné avec l'acétate de cyprotérone.
Bull.Soc.franç.Derm.Syph. 79: 345-348 (1972)
99. Winkler, K. und H. Schäfer :
Das Verhalten der Talgsekretion während der Behandlung der Acne mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol.
Arch. Derm. Forsch. 247: 259-265 (1973)

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. H. C. Friederich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und eines Arbeitsplatzes an der Dermatologischen Klinik herzlich bedanken.

Ferner gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Dr.habil. M. Gloor für die freundliche Anleitung und Unterstützung bei dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des biochemischen Labors Frau Wiegand, Frau Baumann und Herrn Kionke für ihre stetige Hilfsbereitschaft.

L e b e n s l a u f :
=====

Am 13. Januar 1948 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Erwin Hübscher und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Topmüller, in Beelen, Kreis Warendorf, geboren.

Von 1954 bis 1959 besuchte ich die Evangelische Volksschule in Clarholz, Kreis Wiedenbrück.

Ab 1959 war ich Schüler des Evangelischen Stiftungs-Gymnasiums in Gütersloh, wo ich

am 25.5.1969 die Reifeprüfung ablegte.

Am 19.1.1969 heiratete ich meine Frau Anna Margaretha, geb. Anfang. Im gleichen Jahr wurde unser Sohn Jochen geboren.

Von 1969 bis 1974 studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg das Fach Zahnheilkunde.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-
Universität waren die Professoren und Dozenten :

Amon, Aurich, Bernhardt, Bode, Castenholz, Dimroth,
Friederich, Haberich, Hennis, Hensel, Hering,
Heuser, Janke, Karlson, Koecke, Niemeyer, Nöth,
Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupec,
Schienbein, Schiff, Schmid, Schmidt, Schmitz-
Moormann, Schneider, Schnell, Seidel, Walcher,
Wiegandt.

